

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 860 516

②1 N° d'enregistrement national : **03 50641**

⑤1 Int Cl⁷ : C 08 G 69/48, A 61 K 9/107, 9/50, 9/16

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 03.10.03.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 08.04.05 Bulletin 05/14.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *FLAMEL TECHNOLOGIES Société
anonyme — FR.*

⑦2 Inventeur(s) : SOULA REMI, CHAN YOU PING,
SOULA GERARD et BREYNE OLIVIER.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : CABINET PLASSERAUD.

⑤4 **HOMOPOLYAMINOACIDES TELECHELIQUES FONCTIONNALISES PAR DES GROUPEMENTS
HYDROPHOBES ET LEURS APPLICATIONS NOTAMMENT THERAPEUTIQUES.**

⑤7 La présente invention concerne des nouveaux matériaux à base d'homopolyaminoacides biodégradables, utiles notamment pour la vectorisation de principe(s) actif(s) (PA). L'invention vise aussi de nouvelles compositions pharmaceutiques, cosmétiques, diététiques ou phytosanitaires à base de ces homopolyaminoacides.

Le but de l'invention est de fournir une nouvelle matière première polymère, susceptible d'être utilisée pour la vectorisation de PA et permettant de satisfaire de manière optimale à toutes les spécifications requises en l'espèce: biocompatibilité, biodégradabilité, aptitude à s'associer facilement avec de nombreux principes actifs ou à les solubiliser, et à libérer ces principes actifs in vivo. Ce but est atteint par la présente invention qui concerne tout d'abord des homopolyaminoacides linéaires comprenant des unités aspartiques ou des unités glutamiques, et dont les extrémités sont porteuses de groupements hydrophobes comportant de 8 à 30 atomes de carbone.

Ces homopolymères sont amphiphiles et anioniques et sont aptes à se transformer aisément et économiquement en particules de vectorisation de principes actifs, ces particules étant elles même propres à former des suspensions colloïdales aqueuses stables.

FR 2 860 516 - A1



**HOMOPOLYAMINOACIDES TELECHELIQUES FONCTIONNALISES PAR
DES GROUPEMENTS HYDROPHOBES ET LEURS APPLICATIONS
NOTAMMENT THERAPEUTIQUES**

5 La présente invention concerne des nouveaux matériaux à base d'homopolyaminoacides biodégradables, utiles notamment pour la vectorisation de principe(s) actif(s) (PA).

10 L'invention vise aussi de nouvelles compositions pharmaceutiques, cosmétiques, diététiques ou phytosanitaires à base de ces homopolyaminoacides. Ces compositions peuvent être du type de celles permettant la vectorisation de PA et se présentant, de préférence, sous forme d'émulsions, de micelles, de particules, de gels, d'implants ou de films.

15 Les PA considérés sont, avantageusement, des composés biologiquement actifs et qui peuvent être administrés à un organisme animal ou humain par voie orale, parentérale, nasale, vaginale, oculaire, sous-cutanée, intraveineuse, intra-musculaire, intradermique, intrapéritonéale, intracérébrale, buccale, etc.

20 Les PA plus particulièrement, mais non limitativement, concernés par l'invention sont des protéines, des glycoprotéines, des peptides, des polysaccharides, des lipopolysaccharides, des oligo ou des polynucléotides, et des molécules organiques. Mais il peut aussi s'agir de produits cosmétiques ou de produits phytosanitaires, tels que des herbicides, des insecticides, des fongicides, etc.

25 Dans le domaine de la vectorisation des principes actifs notamment médicamenteux, il existe un besoin, dans beaucoup de cas :

- de les protéger contre la dégradation (hydrolyse, précipitation sur site, digestion enzymatique etc..) jusqu'à ce qu'ils atteignent leur site d'action,
- et/ou de contrôler leur vitesse de libération afin de maintenir un niveau thérapeutique sur une durée définie, soit
- 30 • et/ou de les véhiculer (en les protégeant) au site d'action.

35 A ces fins, plusieurs types de polymères ont été étudiés et certains sont même disponibles commercialement. On peut citer par exemple les polymères du type polylactique, polylactique-glycolique, polyoxyéthylène-oxypropylène, polyaminoacide ou encore polysaccharide. Ces polymères constituent des matières premières permettant de fabriquer, par exemple, des implants massiques, des microparticules, des nanoparticules, des vésicules, des micelles ou des gels. Outre le fait que ces polymères doivent être

adaptés à la fabrication de tels systèmes, ils doivent également être biocompatibles, non-toxiques, non-immunogènes, économiques et ils doivent pouvoir être facilement éliminés du corps et/ou être biodégradables. Sur ce dernier aspect, il est de surcroît essentiel que la biodégradation dans l'organisme génère des produits non-toxiques.

5

A titre d'illustration de l'art antérieur concernant des polymères employés comme matières premières pour la réalisation de systèmes de vectorisation de PA, divers brevets ou demandes de brevet ou articles scientifiques sont évoqués ci-après.

10 Le brevet US-B-4,652,441 décrit des microcapsules de polylactide encapsulant l'hormone LH-RH. Ces microcapsules sont produites en préparant une émulsion eau-dans-huile-dans-eau et comprennent une couche interne aqueuse contenant l'hormone, une substance (gélatine) fixant cette dernière, une couche huileuse de polylactide, ainsi qu'une couche externe aqueuse (alcool polyvinylique). La libération du PA peut se faire sur une
15 période de plus de deux semaines après injection sous-cutanée.

Le brevet US-B-6,153,193 décrit des compositions à base de micelles de poly(oxyéthylène)-poly(oxypropylène) amphiphiles, pour la vectorisation d'anti-cancéreux tel que l'adriamycine.

20

Akiyoshi et al. (J. Controlled Release 1998, 54, 313-320) décrivent des pullulans qui sont rendus hydrophobes par greffage de cholestérol et qui forment des nanoparticules dans l'eau. Ces nanoparticules aptes à se complexer de manière réversible avec l'insuline, forment des suspensions colloïdales stables.

25

Le brevet US-B-4,351,337 décrit des copolyaminoacides amphiphiles, à base de leucine et de glutamate, utilisables sous forme d'implants ou de microparticules pour la libération contrôlée de principes actifs. La libération de ces derniers peut se faire sur une durée très longue dépendant de la vitesse de dégradation du polymère.

30

Le brevet US-B-4,888,398 décrit des polymères à base de polyglutamate ou polyaspartate, et éventuellement polyleucine, avec des groupements pendants de type alkyloxycarbonylméthyle, placés de façon aléatoire sur la chaîne polyaminoacide. Ces polyaminoacides, greffés par des groupements latéraux e.g. méthoxycarbonylméthyle, sont
35 utilisables sous forme d'implants biodégradables contenant un PA à libération prolongée.

Le brevet US-B-5,904,936 décrit des nanoparticules obtenues à partir d'un polymère bloc polyleucine-polyglutamate, aptes à former des suspensions colloïdales stables et capables de s'associer spontanément avec des protéines biologiquement actives sans les dénaturer. Ces dernières peuvent ensuite être libérées in vivo de manière contrôlée, sur une longue période.

Le brevet US-B-5,449,513 décrit des copolymères bloc amphiphiles comprenant un bloc polyoxyéthylène et un bloc polyaminoacide, par exemple poly(béta-benzyl-L-aspartate). Ces polymères polyoxyéthylène-polybenzylaspartate forment des micelles qui sont aptes à encapsuler des molécules actives hydrophobes telles que l'adryamicine ou l'indométhacine.

La demande de brevet WO-A-99/61512 décrit des polylysines et des polyornithines fonctionnalisées par un groupe hydrophobe (acide palmitique relié à la polylysine ou ornithine) et un groupe hydrophile (polyoxyéthylène). Ces polymères, par exemple la polylysine greffée avec des chaînes polyoxyéthylène et palmitoyl forment, en présence de cholestérol, des vésicules capables d'encapsuler la doxorubicine ou l'ADN. Ces polymères à base de polylysines sont cationiques en milieu physiologique.

La demande de brevet WO-A-00/30618, de la demanderesse, décrit des polymères blocs ou aléatoires poly(glutamate de sodium)-poly(glutamate de méthyle, d'éthyle, d'hexadécyle ou de dodécyle), aptes à former des suspensions colloïdales stables et capables de s'associer spontanément avec des protéines biologiquement actives sans les dénaturer. Ces dernières peuvent ensuite être libérées in vivo de manière contrôlée, sur une longue période. Ces copolyaminoacides amphiphiles sont modifiés par la présence d'une chaîne latérale alkyle hydrophobe. Ces groupements alkyles sont greffés de façon covalente sur le polymère via une fonction ester. Ces polymères sont anioniques en milieu physiologique.

Au sein de cet art antérieur relatif aux systèmes de vectorisation, il existe un certain nombre de références concernant des polymères hydrophiles comportant des groupements hydrophobes en bout de chaînes.

- Le brevet FR 2 533 209, décrit des lipopeptides constitué d'une chaîne hydrophobe comprenant 8 à 24 atomes de carbones et d'une chaîne peptidique hydrophile ou rendue hydrophile. Ces produits sont notamment utiles comme émulsifiants ou comme cristaux liquides.

Dans le même esprit et dans le domaine technique des liposomes, on peut citer :

- La demande de brevet WO-A-02/098951 qui décrit des polyaminoacides ou certains de leurs dérivés ayant un groupement lipidique sur l'un des deux bouts de chaîne. Il peut s'agir par exemple de poly(γ -L-benzyl-L-glutamate) ou de poly(N(2-hydroxyéthyl)-L-glutamine) porteur d'un groupement terminal heptadécyloctadécylamine. Ces polymères sont utiles à la préparation des liposomes.
 - Le brevet US-B-5,534,241 divulgue des composés amphiphiles constitués par des restes polylysine substitués, dans la chaîne, par des radicaux chélatants du type acide diéthylènetriaminépentaacétique et, à l'une des extrémités de la chaîne, par un groupement lipophile formé par de la *N*-glutarylphosphatidyléthanolamine (NGPE). Ces composés sont destinés à être incorporés dans la membrane bicouche de liposomes.
 - Il en va de même pour les polymères amphiphiles décrits dans le brevet US-B1-6,284,267. Ces polymères amphiphiles sont des polymères hydrophiles, linéaires, branchés ou en étoile, avec au moins deux groupements hydrophobes liés à leurs extrémités. Ce brevet concerne essentiellement des polymères hydrophiles neutres à base de polyéthylène glycol, comme en témoigne tous les exemples de ce brevet. Or, ce type de polymère n'est pas biodégradable ce qui constitue un inconvénient majeur. Par conséquent, ce brevet ne décrit pas et suggère encore moins l'utilisation d'un polyaminoacide, linéaire et anionique tel qu'un polyglutamate ou un polyaspartate, à titre de partie polymère hydrophile dans un polymère amphiphile téléchélique.
- Ainsi, même si de très nombreuses solutions techniques sont développées et proposées dans l'art antérieur pour la vectorisation des principes actifs médicamenteux, la réponse à l'ensemble des exigences est difficile à obtenir et demeure non satisfaisante. Plus spécifiquement, on a pu identifier un besoin non satisfait en un matériau biodégradable pour la réalisation de particules de vectorisation de principes actifs, ce matériau devant être capable de former une suspension aqueuse de nano- ou micro-particules de vectorisation propres à s'associer réversiblement à des principes actifs.

Dans ce contexte, l'un des objectifs essentiels de la présente invention est de fournir de nouveaux polyaminoacides, amphiphiles, linéaires et anioniques à pH physiologique animal (par exemple de l'ordre de 7,4), qui représentent un perfectionnement par rapport à ceux décrits dans le brevet FR-A-2 533 209 ou le brevet US-B1-6,284,267, notamment en termes de taux d'association d'une protéine et de biodégradabilité.

Un autre objectif essentiel de la présente invention est que ces polymères soient aptes à être utilisés pour la vectorisation de PA et permettent de satisfaire de manière optimale à toutes les spécifications du cahier des charges, à savoir notamment :

- capacité :
 - à former aisément et économiquement des suspensions colloïdales aqueuses stables,
 - à s'associer facilement avec de nombreux principes actifs,
 - et à libérer ces principes actifs in vivo,
- biocompatibilité,
- biodégradabilité,
- stabilité à l'hydrolyse.

Cet objectif, parmi d'autres, est atteint par la présente invention qui concerne tout d'abord un homopolyaminoacide amphiphile, linéaire et anionique caractérisé en ce que ses deux extrémités sont porteuses de groupements hydrophobes, identiques ou différents entre eux et en ce qu'il peut être symbolisé par la formule générale schématique suivante:



avec:

- GH étant un Groupement Hydrophobe,
- X, Y étant indépendamment un lien correspondant à une liaison covalente ou à un radical polyvalent issu d'une entité chimique distincte du précurseur de GH,
- PAA étant une chaîne homopolyaminoacide hydrophile et anionique.

Il est du mérite de la demanderesse d'avoir eu l'idée de combiner, de façon tout à fait judicieuse et avantageuse, des homopolyaminoacides particuliers linéaires, biodégradables et anioniques (e.g. polyAsp ou polyGlu) avec des groupements hydrophobes placés sur les bouts de chaîne du PAA.

Ces nouveaux homopolymères amphiphiles se sont avérés être particulièrement bien adaptés pour la vectorisation des protéines.

Au sens de l'invention:

- le terme "*homopolyaminoacide*" couvre, d'une part les PAA comportant un seul type d'unité "acide aminé" (par exemple soit des unités glutamiques ou glutamates, soit des unités aspartiques ou aspartates) et, d'autre part, aussi bien les oligoaminoacides comprenant de 2 à 20 unités "acide aminé" que les homopolyaminoacides comprenant plus de 20 unités "acide aminé";

- le terme "*unité acide aminé*" vise un motif monomérique ou non formé par un squelette d'un acide aminé donné, quelles que puissent être les substitutions pour autant qu'elles ne modifient pas la nature de l'acide aminé concerné.

5

Ces homopolymères présentent des propriétés surprenantes d'association et/ou d'encapsulation avec un ou plusieurs principes actifs, en comparaison avec des produits analogues.

De plus, ils sont facilement dégradés, en présence d'enzymes, en catabolites/métabolites non toxiques (acides aminés).

10

Au sens de l'invention et dans tout le présent exposé, les termes "association" ou "associer" employés pour qualifier les relations entre un ou plusieurs principes actifs et les homopolyaminoacides, signifient en particulier que le ou les principes actifs sont liés au(x) homopolyaminoacide(s) notamment par une liaison faible, par exemple par liaison ionique et/ou par contact hydrophobe, et/ou sont encapsulés par le ou les homopolyaminoacides.

15

De préférence, les homopolyaminoacides selon la présente invention sont des homooligomères ou des homopolymères comprenant des unités d'alpha-L-glutamate et/ou d'alpha-L-glutamique ou des unités d'alpha-L-aspartate et/ou d'alpha-L-aspartique.

20

S'agissant les groupements hydrophobes GH, ils sont avantageusement et judicieusement sélectionnés dans le groupe comprenant :

25

- les alkyles linéaires ou ramifiés en C8 à C30 pouvant comporter éventuellement au moins une insaturation et/ou au moins un hétéroatome,
- les alkylaryles ou arylalkyles en C8 à C30 pouvant comporter éventuellement au moins une insaturation et/ou au moins un hétéroatome,
- et les (poly)cycliques en C8 à C30 pouvant comporter éventuellement au moins une insaturation et/ou au moins un hétéroatome.

30

Dans le cas où les liens X,Y sont des liaisons covalentes directes, les précurseurs des GH sont, en pratique et sans que cela ne soit limitatif, choisis dans le groupe comprenant les alcools, les acides carboxyliques et les amines, ces composés pouvant être fonctionnalisés facilement par l'homme de l'art.

35

Les GH sont alors liés aux extrémités PAA par des liaisons amide, ester, carbonate, carbamate ou urée.

Dans le cas où les liens X,Y sont des radicaux polyvalents (par exemple divalents) issus d'une entité chimique distincte du précurseur de GH, les précurseurs des GH sont de préférence sélectionnés parmi les mêmes espèces que dans le cas où X,Y = liaison covalente directe.

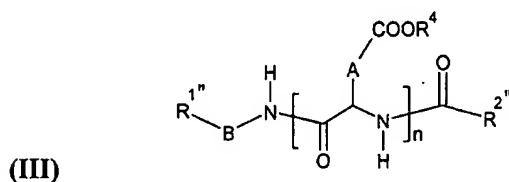
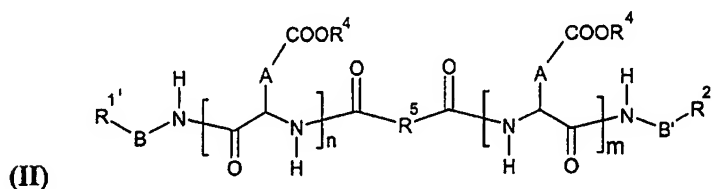
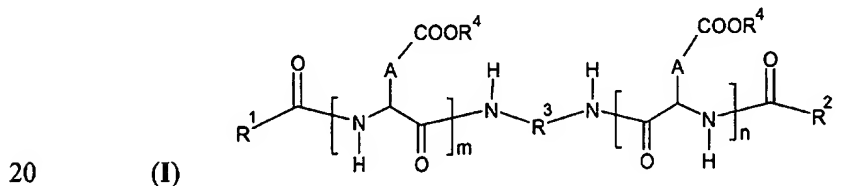
- 5 Mais cette fois les GH forment une liaison covalente avec le lien (ou radical d'espacement) X,Y et ne sont pas directement liés aux extrémités PAA.

X,Y est ainsi un pont qui relie, d'une part, GH et, d'une autre part, une extrémité de PAA.

- X,Y sont choisis, indépendamment, parmi les radicaux issus de composés fonctionnels propres à réagir avec le ou les groupements fonctionnels de GH et les groupements N-terminaux et C-terminaux de la partie PAA. Ces composés fonctionnels peuvent être
10 davantage ceux appartenant au groupe comportant: les unités "acide aminé" différentes de l'unité monomérique constitutive de la partie homopolymère PAA, les aminoalcools, les diamines, diacides, diols et hydroxyacides.

- En tout état de cause, les liaisons chimiques PAA-(X ou Y) et (X ou Y)-GH sont elles
15 aussi préférentiellement des liaisons amide, ester, carbonate, carbamate ou urée.

Selon un mode préféré de réalisation de l'invention, l'homopolyminoacide répond à l'une des formules générales (I), (II) et (III) suivantes :

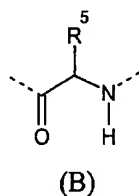


25

dans lesquelles :

- R^1CO- , R^2CO- , R^1 , R^2 , $R^{1'}$ et $R^{2'}$ représentent indépendamment un groupement hydrophobe en C8 à C30

- R^3 est un groupement alkyle linéaire en C2 à C6
- R^4 est un H ou une entité cationique, de préférence sélectionnée dans le groupe comprenant :
 - les cations métalliques avantageusement choisis dans le sous-groupe comprenant : le sodium, le potassium, le calcium, le magnésium ;
 - les cations organiques avantageusement choisis dans le sous-groupe comprenant :
 - les cations à base d'amine,
 - les cations à base d'oligoamine,
 - les cations à base de polyamine (la polyéthylèneimine étant particulièrement préférée),
 - les cations à base d'acide(s) aminé(s) avantageusement choisis dans la classe comprenant les cations à base de lysine ou d'arginine,
 - ou les polyaminoacides cationiques avantageusement choisis dans le sous-groupe comprenant la polylysine ou l'oligolysine;
- R^5 est un groupement alkyle, dialcoxy ou diamine en C2 à C6
- A représente indépendamment un $-\text{CH}_2-$ (unité aspartique) ou $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (unité glutamique)
- B est un lien formé par une liaison covalente directe ou un reste acide aminé répondant à la formule suivante :



dans laquelle R^5 est un radical caractéristique d'un acide aminé naturel, de préférence choisi dans le groupe comprenant : H (B est alors un reste glycine), Méthyle (B est alors un reste alanine), isobutyle (B est alors un reste leucine), isopropyle (B est alors un reste valine) ou CH_2Ph (B est alors un reste phénylalanine)

- $n+m$ est défini comme le degré de polymérisation et varie de 3 à 1000, de préférence entre 20 et 300.

Plus préférentiellement, les groupements hydrophobes R^1CO- , R^2CO- , R^1 , R^2 , R^1 et R^2 sont des groupements :

- alkyles linéaires ou ramifiés en C8 à C30 pouvant comporter éventuellement au moins une insaturation et/ou au moins un hétéroatome,
 - 5 ▪ alkylaryles ou arylalkyle en C8 à C30 pouvant comporter éventuellement au moins une insaturation et/ou au moins un hétéroatome, ou
 - (poly)cycliques en C8 à C30 pouvant comporter éventuellement au moins une insaturation et/ou au moins un hétéroatome.
- 10 En pratique, le groupement hydrophobe GH est par exemple un groupement choisi dans le groupe comprenant les espèces suivantes : palmitate, stéarate, cholestéryle, tocophéryle.

15 Selon un autre mode de définition, les homopolyaminoacides selon l'invention ont une masse molaire qui se situe entre 2 000 et 100 000 g/mole, et de préférence entre 5 000 et 40 000 g/mole.

20 De manière remarquable, les homopolyaminoacides de l'invention sont susceptibles d'être utilisés de plusieurs façons selon la nature des groupements hydrophobes et le degré de polymérisation de l'homopolyaminoacide. Les méthodes de mise en forme d'un polymère pour l'encapsulation d'un principe actif sous les diverses formes visées par l'invention sont connues de l'homme de l'art. Pour plus de détails, on peut se référer, par exemple à ces quelques références particulièrement pertinentes :

- "Microspheres, Microcapsules and Liposomes ; vol 1. Preparation and chemical applications" Ed. R. Arshady, Citus Books 1999. ISBN : 0-9532187-1-6.
- 25 "Sustained-Release Injectable Products" Ed. J. Senior et M. Radomsky, Interpharm Press 2000. ISBN : 1-57491-101-5.
- "Colloidal Drug Delivery Systems" Ed. J. Kreuter, Marcel Dekker, Inc. 1994. ISBN : 0-8247-9214-9.
- 30 "Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology" Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, Inc. 2000. ISBN : 0-8247-0369-3.

35 Ces homopolyaminoacides sont en outre extrêmement intéressants du fait que, selon la longueur de l'homopolymère (degré de polymérisation) et la nature des groupements hydrophobes, ils se dispersent dans l'eau à pH 7,4 (par exemple avec un tampon phosphate) pour donner des solutions ou des suspensions colloïdales ou des gels structurés ou non, en fonction de la concentration en homopolymères. De plus, les polyaminoacides (sous forme de particules ou non), peuvent encapsuler ou s'associer aisément avec des principes actifs tels que des protéines, peptides ou petites molécules. La

mise en forme préférée est celle décrite dans la demande de brevet WO-A-00/30618 de la demanderesse et qui consiste à disperser l'homopolymère dans l'eau et à incubé la solution en présence d'un principe actif (PA). Cette solution colloïdale de particules de vectorisation constituées des homopolyaminoacides selon l'invention, peut ensuite être
5 filtrée sous 0,2 μm puis directement injectée à un patient.

Quand le rapport hydrophile/hydrophobe diminue, l'homopolymère peut alors former des microparticules capables d'associer ou d'encapsuler des PA. Dans ce contexte, la mise en forme des microparticules peut se faire en co-solubilisant le PA et
10 l'homopolymère dans un solvant organique approprié puis le mélange précipité dans l'eau. Les particules sont ensuite récupérées par filtration et peuvent ensuite être utilisées pour une administration par voie orale (sous forme de gélule, sous forme compactée et/ou enrobée ou bien encore sous forme dispersée dans une huile) ou par voie parentérale après redispersion dans l'eau.

15

Selon une variante, l'homopolymère peut être solubilisé dans un solvant biocompatible tel que la N-méthylpyrrolidone ou une huile appropriée telle que le Mygliol® puis injecté en intramusculaire ou sous-cutanée ou dans une tumeur. La diffusion du solvant ou de l'huile conduit à la précipitation de l'homopolymère sur le site
20 d'injection et forme ainsi un dépôt. Ces dépôts assurent ensuite une libération contrôlée par diffusion et/ou par érosion et/ou par dégradation hydrolytique ou enzymatique de l'homopolymère.

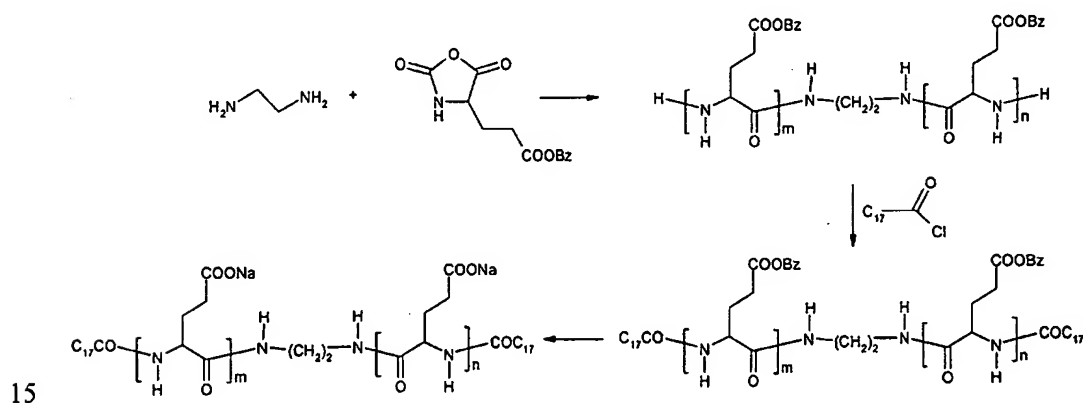
Indépendamment du fait que la forme microparticulaire de l'homopolyaminoacide
25 selon l'invention est préférée, les homopolymères de l'invention, sous forme neutre ou ionisée, sont de façon plus générale, utilisables seuls ou dans une composition liquide, solide ou gel et dans un milieu aqueux ou organique.

Il convient de comprendre que l'homopolymère à base de polyaminoacides contient
30 des fonctions carboxyliques qui sont soit neutres (forme COOH), soit ionisées (anion COO^-), selon le pH et la composition. Pour cette raison, la solubilité dans une phase aqueuse est directement fonction du taux de COOH libre de l'homopolymère (non greffé par le motif hydrophobe) et du pH. En solution aqueuse, le contre-cation peut être un cation métallique tel que le sodium, le calcium ou le magnésium, ou un cation organique
35 tel que la triéthanolamine, la tris(hydroxyméthyl)-aminométhane ou une polyamine tel que la polyéthylèneimine.

Les homopolymères de l'invention sont par exemple obtenus par des méthodes connues de l'homme de l'art. Tout d'abord, rappelons que pour l'obtention de polyaminoacide de type alpha, la technique la plus courante est basée sur la polymérisation d'anhydrides de N-carboxy-aminoacides (NCA), décrites, par exemple, dans l'article "Biopolymers, 1976, 15, 1869 et dans l'ouvrage de H.R. Kricheldorf "alpha-Aminoacid-N-carboxy Anhydride and related Heterocycles" Springer Verlag (1987). Le dérivé de NCA est de préférence NCA-Glu-O-Bz (Bz = Benzyle), car le groupement benzyle peut être sélectivement hydrolysé sans toucher d'autres fonctions chimiques des homopolymères ou du groupement hydrophobe.

10

A titre d'exemple, un homopolymère appartenant à la structure générale (I) peut être obtenu notamment selon le schéma suivant (avec $R_1 = R_2 =$ groupement stéarate, $R_3 = -(\text{CH}_3)_2-$ et le polymaminoacide est un polyglutamate).



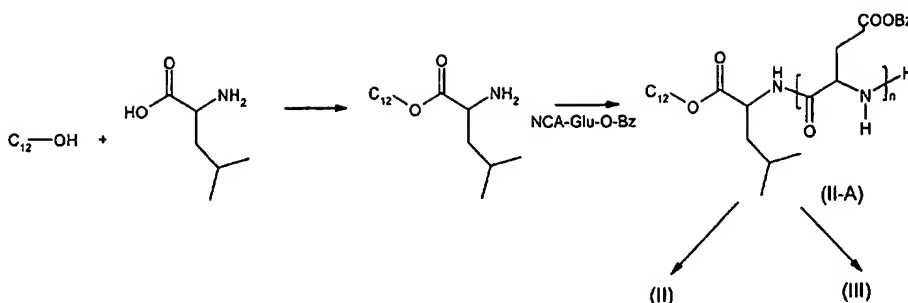
Un homopolymère de structure (II) peut être obtenu notamment par la séquence de réaction suivante : initiation d'une polymérisation de NCA-Glu-O-Bz par un groupement hydrophobe ayant une fonction amine pour donner un intermédiaire (II-A), terminé par une fonction amine, puis, couplage du produit intermédiaire (II-A) avec un composé difonctionnel approprié tel qu'un dichlorure d'acide, un diisocyanate ou un dichloroformate.

Un homopolymère de structure (III) peut être quant à lui obtenu notamment par réaction de l'intermédiaire (II-A) avec un groupement hydrophobe fonctionnalisé tel qu'un chlorure d'acide ou un chloroformate.

A titre d'exemple un composé intermédiaire de type (II-A) peut être obtenu notamment selon le schéma suivant (R^1 est le dodécanol et B est la leucine).

30

12



Il doit être observé que le degré de polymérisation est défini par le rapport molaire de l'initiateur sur celle du monomère.

5

Selon un autre de ses aspects, l'invention vise une composition pharmaceutique, cosmétique, diététique ou phytosanitaire comprenant au moins un homopolyaminoacide tel que défini ci-dessus et éventuellement au moins un principe actif, qui peut être thérapeutique, cosmétique, diététique ou phytosanitaire.

10

Suivant une disposition intéressante de l'invention, le principe actif est associé au(x) homopolyaminoacide(s) par une ou plusieurs liaisons autre(s) qu'une (ou que des) liaison(s) chimique(s) covalente(s).

15 Les techniques d'association d'un ou de plusieurs PA aux homopolyaminoacides greffés selon l'invention, sont décrites notamment dans la demande de brevet WO-A-00/30618. Elles consistent à incorporer au moins un principe actif dans le milieu liquide contenant des particules PV, de manière à obtenir une suspension colloïdale de PV chargées en ou associées avec un ou plusieurs principe(s) actif(s) PA. Cette incorporation, qui conduit à
20 un piégeage de PA par les PV, peut être réalisée de la manière suivante :

- mise en solution aqueuse de PA, puis ajout des PV, soit sous forme de suspension colloïdale, soit sous forme de PV isolées (lyophilisat ou précipité) ;
- ou ajout de PA, soit en solution, soit à l'état pur ou préformulé, à une
25 suspension colloïdale de particules PV, éventuellement préparée extemporanément par la dispersion de PV sèches dans un solvant approprié, tel que l'eau.

De préférence, le principe actif est une protéine, une glycoprotéine, une protéine
30 liée à une ou plusieurs chaînes polyalkylène glycol (de préférence PolyEthylèneGlycol (PEG) : "protéine-PEGylée"), un polysaccharide, un liposaccharide, un oligonucléotide, un polynucléotide ou un peptide.

Selon une variante, le principe actif est une "petite" molécule organique hydrophobe, hydrophile ou amphiphile.

Au sens du présent exposé, une "petite" molécule est notamment une petite molécule non protéinique.

5

Comme exemples de PA susceptibles d'être associés aux homopolyaminoacides selon l'invention, qu'ils soient ou non sous forme de (nano ou micro)particules, on peut citer :

- les protéines telles que l'insuline, les interférons, les hormones de croissance, les interleukines, l'érythropoïétine ou les cytokines;
- 10 ○ les peptides telles que la leuprolide ou la cyclosporine ;
- les petites molécules telles que celles appartenant à la famille des anthracyclines, des taxoïdes ou des camptothécines ;
- et leurs mélanges.

- 15 Selon un mode de réalisation, la composition de l'invention est sous forme d'un gel, d'une solution, d'une suspension, d'une émulsion, de micelles, de nanoparticules, de microparticules, d'un implant, d'une poudre ou d'un film.

- 20 Suivant l'une de ses formes particulièrement préférées, la composition, chargée ou non en principe actif(s), est une suspension colloïdale stable de nanoparticules et/ou de microparticules et/ou de micelles d'homopolyaminoacides, dans une phase aqueuse.

- 25 Selon une autre mode de réalisation, la composition de l'invention est sous forme de solution dans un solvant biocompatible et peut être injectée par voie sous-cutanée, intramusculaire ou dans une tumeur.

- 30 La composition selon l'invention, dès lors qu'elle est pharmaceutique, peut être administrée par voie orale, parentérale, nasale, vaginale, oculaire, sous-cutanée, intraveineuse, intramusculaire, intradermique, intrapéritonéale, intracérébrale ou buccale.

30

Il est également envisageable que la composition soit sous forme de solution dans un solvant biocompatible, susceptible d'être injectée en sous-cutané, intramusculaire ou dans une tumeur.

- 35 Selon une autre variante, la composition selon l'invention est formulée de telle sorte qu'elle soit apte à former un dépôt sur le site d'injection.

L'invention vise aussi des compositions qui comprennent des homopolyaminoacides selon l'invention et des principes actifs et qui sont susceptibles d'être utilisées pour la préparation :

- 5 • de médicaments, en particulier pour administration orale, nasale, vaginale, oculaire, sous-cutanée, intraveineuse, intramusculaire, intradermique, intrapéritonéale ou intracérébrale, les principes actifs de ces médicaments pouvant être, notamment, des protéines, des glycoprotéines, des protéines liées à une ou plusieurs chaînes polyalkylèneglycol {par exemple PolyEthylèneGlycol (PEG), on parle alors de protéines "PEGylées"}, des
10 peptides, des polysaccharides, des liposaccharides, des oligonucléotides, des polynucléotides et des petites molécules organiques hydrophobes, hydrophiles ou amphiphiles,
- et/ou des nutriments,
- et/ou de produits cosmétiques ou phytosanitaires.

15

Selon encore un autre de ses aspects, l'invention vise un procédé de préparation:

- 20 • de médicaments, en particulier pour administration orale, nasale, vaginale, oculaire, sous-cutanée, intraveineuse, intramusculaire, intradermique, intrapérito-néale ou intracérébrale, les principes actifs de ces médicaments pouvant être, notamment, des protéines, des glycoprotéines, des protéines liées à une ou plusieurs chaînes polyalkylèneglycol {par exemple PolyEthylèneGlycol (PEG), on parle alors de protéines "PEGylées"}, des
25 peptides, des polysaccharides, des liposaccharides, des oligonucléotides, des polynucléotides et des petites molécules organiques hydrophobes, hydrophiles ou amphiphiles,
- et/ou des nutriments,
- et/ou de produits cosmétiques ou phytosanitaires,

ce procédé étant caractérisé en ce qu'il consiste essentiellement à mettre en œuvre au moins un homopolyaminoacide tel que défini ci-dessus et/ou la composition elle aussi décrite
30 supra.

L'invention concerne également une méthode de traitement thérapeutique consistant essentiellement à administrer la composition telle que décrite dans le présent exposé, par voie orale, parentérale, nasale, vaginale, oculaire, sous-cutanée, intraveineuse,
35 intramusculaire, intradermique, intrapéritonéale, intracérébrale ou buccale.

L'invention sera mieux comprise et ses avantages et variantes de mise en œuvre ressortiront bien des exemples qui suivent et qui décrivent la synthèse des homopolyaminoacides téléchéliques, leur transformation en système de vectorisation de 10 PA (suspension colloïdale aqueuse stable) et la démonstration de la capacité d'un tel système de s'associer à une protéine pour former des compositions pharmaceutiques.

$$\begin{array}{c}
 \text{CO}_2\text{Na} \\
 | \\
 \text{C}_{17}-\text{C}(=\text{O})-\left[\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Na})-\text{C}(=\text{O}) \right]_m-\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{N}-\left[\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Na})-\text{N} \right]_n-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{17} \\
 | \qquad \qquad \qquad | \qquad \qquad \qquad | \qquad \qquad \qquad | \\
 \text{H} \qquad \qquad \qquad \text{O} \qquad \qquad \qquad \text{H} \qquad \qquad \qquad \text{H} \qquad \qquad \qquad \text{O} \qquad \qquad \qquad \text{H} \\
 m+n=30
 \end{array}$$

6 g du précédent polymère sont ensuite dissous, à température ambiante, dans 300 ml de THF. Cette solution est refroidie à 0°C avant de procéder à l'ajout du chlorure d'acide palmitique (0,89 g). Enfin, 0,47 g de triéthylamine sont à leur tour ajoutés. Le milieu est
35 ensuite remis à température ambiante pour une heure. A la fin de la réaction, le milieu

réactionnel est versé dans 2,1 L d'éther diisopropylique. Le précipité est filtré, lavé à l'éthanol à 96% (3x300 ml) puis à l'éther diisopropylique (3x300 ml). Le produit est enfin séché dans une étuve sous vide à 40°C. 6,3 g du polymère t-pGluOBz-C18 sont obtenus. La Mn (déterminé par GPC NMP) est de 6,1 kg/mol en équivalents PMMA.

5

Etape 3 : Hydrolyse des esters benzyliques

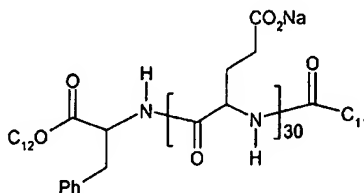
- 6 g du précédent polymère sont dissous dans 46 ml de TFA à température ambiante. La solution est ensuite refroidie à 0°C avant de procéder à l'ajout au goutte à goutte du HBr (à 30% en poids dans l'acide acétique, 20,6 ml soit 4 équivalents). A la fin de l'ajout, le milieu est agité 4 heures à température ambiante. La fin de la réaction est vérifiée par RMN ¹H du milieu réactionnel dans le TFA-*d*. Le milieu réactionnel est ensuite versé dans un mélange eau-éther diisopropylique (50-50, volume total de 324 ml). Le polymère est ensuite filtré sur fritté et lavé à l'éther diisopropylique (3x100 ml). Le polymère est séché 48 h à 40°C sous vide. 3,3 g du polymère sont obtenus.
- La présence des groupements hydrophobes greffés sur les extrémités du polymère est confirmée par RMN ¹H dans le TFA-*d* et le degré de polymérisation est de 30 (la valeur nominale est de 30). La Mn (déterminé par GPC NMP) est de 6,1 kg/mol en équivalents PMMA.

Etape 4 : Mise en suspension du polymère dans l'eau

2,7 g du polymère précédent sont mis en suspension dans 100 ml d'eau déminéralisée. 21 ml d'une solution de NaOH 1N sont lentement ajoutés. La neutralisation est terminée lorsque tout le polymère s'est solubilisé et que le pH se situe autour de 7,4. On obtient une solution limpide à l'œil et stable dans le temps à température ambiante.

25

Exemple 2 : Synthèse d'un t-pGluONa PheOC12/C12



30

C₁₁ et C₁₂ représentent des chaînes alkyles saturées et linéaires

Etape 1 : Polymérisation

- Dans un réacteur de 500 ml sous azote, 192 ml de NMP sont chauffés à 40°C. 60g de NCA GluOBz sont ensuite dissous dans ce solvant. Lorsque le milieu est homogène, une solution de l'amorceur dans la NMP (2,28 g de PheOC12 dans 25 ml à 40°C) est
- 5 introduite dans le milieu réactionnel. La réaction est suivie par IR pour estimer la conversion du NCA. A 90%, la réaction est stoppée par ajout d'un excès d'HCl (4M dans le dioxane, 4,27 ml). Le milieu réactionnel est alors lentement coulé dans 4,5 L d'eau. Le polymère précipité est ensuite filtré, lavé au méthanol acide (2x310 ml) puis à l'éther diisopropylique (2x310 ml). Le produit est enfin séché dans une étuve sous vide à 40°C.
- 10 39,9 g du polymère pGluOBz- PheOC12 sont obtenus (soit 88% de rendement).
La Mn (déterminé par GPC NMP) est de 12,5 kg/mol en équivalents PMMA.

Etape 2 : Greffage de l'amine terminale

- 10 g du précédent polymère sont ensuite dissous, à température ambiante, dans 361 ml de
- 15 THF. Cette solution est refroidie à 0°C avant de procéder à l'ajout du chlorure d'acide laurique dilué dans du THF (0,66 g dans 7 ml de THF). Enfin, 0,5 ml de triéthylamine sont à leur tour ajoutés. Le milieu est ensuite remis à température ambiante pour une durée de réaction d'une heure. La formation rapide d'un précipité de chlorhydrate de triéthylamine est observée. A la fin de la réaction, le milieu réactionnel est versé dans 1,4 L d'éther diisopropylique. Le précipité est filtré, lavé à l'éthanol à 96% (2x360 ml) puis à l'éther diisopropylique (2x360 ml). Le produit est enfin séché dans une étuve sous vide à 40°C.
- 20 9,5 g du polymère t-pGluOBz-PheOC12/C12 sont obtenus.
La Mn (déterminé par GPC NMP) est de 11,9 kg/mol en équivalents PMMA.

Etape 3 : Hydrolyse des esters benzyliques

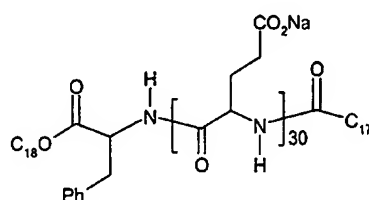
- 8,9 g du précédent polymère sont dissous dans 68 ml de TFA à température ambiante. La solution est ensuite refroidie à 0°C avant de procéder à l'ajout au goutte à goutte du HBr (à 30% en poids dans l'acide acétique, 30 ml soit 4 équivalents). A la fin de l'ajout, le milieu est agité 4 heures à température ambiante. La fin de la réaction est vérifiée par
- 30 RMN ¹H du milieu réactionnel dans le TFA-*d*. Le milieu réactionnel est ensuite versé dans un mélange eau-éther diisopropylique (50-50, volume total de 480 ml). Le polymère est ensuite filtré sur fritté et lavé à l'éthanol (2 x 100 ml) puis à l'éther diisopropylique (2 x 135 ml). Le polymère est séché 48 h à 40°C sous vide. 4,93 g du polymère t-pGluOH-PheOC12/C12 sont obtenus (soit 90% de rendement).
- 35 La présence des groupements hydrophobes greffés sur les extrémités du polymère est confirmée par RMN ¹H dans le TFA-*d* et le degré de polymérisation est de 36 (la valeur nominale est de 30). La Mn (déterminé par GPC NMP) est de 10,0 kg/mol en équivalents PMMA.

Etape 4 : Mise en suspension du polymère dans l'eau

- 4,4 g du polymère précédent sont mis en suspension dans 150 ml d'eau déminéralisée. 31 ml d'une solution de NaOH 1N sont lentement ajoutés. La neutralisation est terminée
- 5 lorsque tout le polymère s'est solubilisé et que le pH se situe autour de 7,4. On obtient une solution limpide à l'œil et stable dans le temps à température ambiante.

Exemple 3 : synthèse d'un t-pGluONa PheOC18/C18

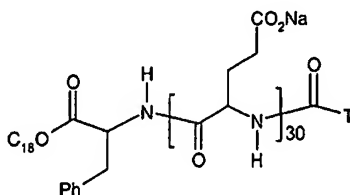
10



C₁₈ et C₁₇ représentent des chaînes alkyles saturées et linéaires

Ce polymère a été synthétisé selon le même procédé décrit dans l'exemple 2.

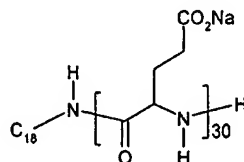
- 15 Le degré de polymérisation déterminé par RMN ¹H dans le TFA-*d* est de 38 (la valeur nominale est de 30). La Mn (déterminé par GPC NMP) est de 7,0 kg/mol en équivalents PMMA.

20 Exemple 4 : synthèse d'un t-pGluONa PheOC18/T

C₁₈ représente une chaîne alkyle saturée et linéaire, et T représente le D,L-alpha-tocophérol

- 25 Ce polymère a été synthétisé selon le même procédé décrit dans l'exemple 2. Le greffage du groupement D,L-alpha-tocophérol est réalisé par réaction avec le dérivé chloroformate correspondant. Le degré de polymérisation déterminé par RMN ¹H dans le TFA-*d* est de 36 (la valeur nominale est de 30). La Mn (déterminé par GPC NMP) est de 7,6 kg/mol en équivalents PMMA.

30

Exemple 5 : Synthèse d'un composé comparatif C1, pGluONa C18

C₁₈ représente une chaîne alkyle saturée et linéaire

5

Ce polymère est obtenu par une synthèse équivalente à celle rapportée dans l'exemple 2. L'amorceur employé est dans ce cas la stéarylamine et aucune réaction de greffage n'est effectuée sur l'autre extrémité du polymère. En fin de synthèse, le polymère a les caractéristiques suivantes.

10

Le degré de polymérisation déterminé par RMN ¹H dans le TFA-*d* est de 32 (la valeur nominale est de 30). La Mn (déterminé par GPC NMP) est de 8,300 kg/mol en équivalents PMMA.

15

Exemple 6 : Etude d'association avec l'insuline

On prépare une solution aqueuse contenant 10 mg de polymère par millilitre à pH 7,4 et 200 UI d'insuline (7,4 mg). On laisse incuber les solutions pendant deux heures à température ambiante et on sépare l'insuline libre de l'insuline associée par ultrafiltration (seuil à 100 KDa, 15 minutes sous 10000G à 18 °C). L'insuline libre récupérée dans le filtrat est ensuite dosée par CLHP (Chromatographie Liquide Haute Performance) et l'on déduit la quantité d'insuline associée. Les résultats sont donnés dans le tableau 1 ci-dessous.

25

TABLEAU 1

Polymère	% association
Ex 3	93 %
Ex 4	96%
Ex 5 (C1)	37 %

Les résultats démontrent que les polymères de l'invention sont capables d'associer l'insuline pour donner des suspensions colloïdales de taille supérieure à 100 Kda et les taux d'association avec l'insuline sont très élevés. La capacité d'association de ces polymères les rend aptes à être utilisés comme agents de vectorisation.

30

REVENDICATIONS

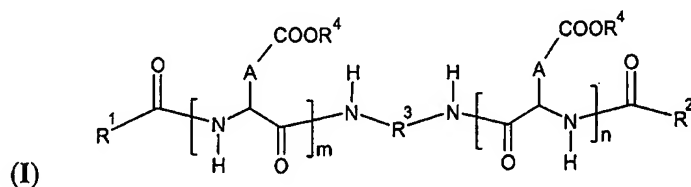
1. Homopolyaminoacide amphiphile, linéaire et anionique caractérisé en ce que ses deux extrémités sont porteuses de groupement hydrophobes, identiques ou différents entre eux et en ce qu'il peut être symbolisé par la formule générale schématique suivante:

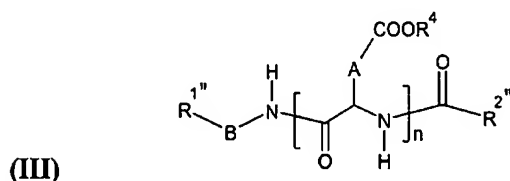
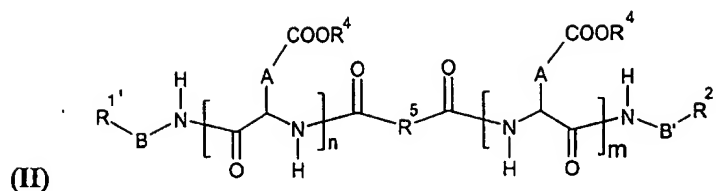


avec:

- 10 - GH étant un Groupement Hydrophobe,
 - X, Y indépendamment étant un lien correspondant à une liaison covalente ou à un radical polyvalent issu d'une entité chimique distincte du précurseur de GH,
 - PAA étant une chaîne homopolyaminoacide hydrophile et anionique.
- 15 2. Homopolyaminoacide selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend des unités d'alpha-L-glutamate et/ou d'alpha-L-glutamique ou des unités d'alpha-L-aspartate et/ou d'alpha-L-aspartique .
3. Homopolyaminoacide selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que les
- 20 groupements hydrophobes sont choisis dans le groupe comprenant :
- les alkyles linéaires ou ramifiés en C8 à C30 pouvant comporter éventuellement au moins une insaturation et/ou au moins un hétéroatome,
 - les alkylaryles ou arylalkyles en C8 à C30 pouvant comporter éventuellement au moins une insaturation et/ou au moins un hétéroatome,
 - 25 ▪ et les (poly)cycliques en C8 à C30 pouvant comporter éventuellement au moins une insaturation et/ou au moins un hétéroatome.
4. Homopolyaminoacide selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il répond à l'une des formules générales (I), (II) et (III) suivantes :

30





5

dans lesquelles :

- R^1CO- , R^2CO- , R^1 , R^2 , $R^{1''}$ et $R^{2''}$ représentent indépendamment un groupement hydrophobe en C8 à C30
- R^3 est un groupement alkyle linéaire en C2 à C6
- R^4 est un H ou une entité cationique, de préférence sélectionnée dans le groupe

10

comprenant :

- les cations métalliques avantageusement choisis dans le sous-groupe comprenant : le sodium, le potassium, le calcium, le magnésium,
- les cations organiques avantageusement choisis dans le sous-groupe comprenant :

15

- les cations à base d'amine,
- les cations à base d'oligoamine,
- les cations à base de polyamine (la polyéthylèneimine étant particulièrement préférée),
- les cations à base d'acide(s) aminé(s) avantageusement choisis dans la classe comprenant les cations à base de lysine ou d'arginine,

20

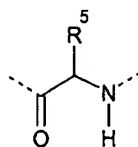
- ou les polyaminoacides cationiques avantageusement choisis dans le sous-groupe comprenant la polylysine ou l'oligolysine,

- R^5 est un groupement alkyle, dialcoxy ou diamine en C2 à C6

25

- A représente indépendamment un $-CH_2-$ (unité aspartique) ou $-CH_2-CH_2-$ (unité glutamique)
- B est un lien formé par une liaison covalente directe ou un reste acide aminé répondant à la formule suivante :

22



(B)

5 dans laquelle R^5 est un radical caractéristique d'un acide aminé naturel, de préférence choisi dans le groupe comprenant : H (B étant alors un reste glycine), Méthyle (B étant alors un reste alanine), isobutyle (B étant alors un reste leucine), isopropyle (B étant alors un reste valine) ou CH_2Ph (B étant alors un reste phénylalanine)

10 ▪ $n+m$ est défini comme le degré de polymérisation et varie de 3 à 1000, de préférence entre 20 et 300.

15 5. Homopolyaminoacide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le groupement hydrophobe GH est un groupement choisi dans le groupe comprenant les espèces suivantes : palmitate, stéarate, cholestéryle, tocophéryle.

6. Homopolyaminoacide selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que sa masse molaire se situe entre 2 000 et 100 000 g/mole, et de préférence entre 5 000 et 40 000 g/mole.

20 7. Composition pharmaceutique, cosmétique, diététique ou phytosanitaire comprenant au moins un homopolyaminoacide selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.

25 8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un principe actif.

9. Composition, notamment selon la revendication 8, caractérisé en ce que le principe actif est associé au(x) polyaminoacide(s) par une ou plusieurs liaisons autre(s) qu'une (ou que des) liaison(s) chimique(s) covalente(s).

30 10. Composition selon la revendication 8 ou 9, caractérisée en ce que le principe actif est une protéine, une glycoprotéine, une protéine liée à une ou plusieurs chaînes polyalkylèneglycol {de préférence PolyEthylèneGlycol (PEG) : "protéine-PEGylée"}, un polysaccharide, un liposaccharide, un oligonucléotide, un polynucléotide ou un peptide.

35

11. Composition selon la revendication 8 ou 9, caractérisée en ce que le principe actif est une petite molécule organique hydrophobe, hydrophile ou amphiphile.
12. Composition selon la revendication 7, 8 ou 9, caractérisée en ce qu'elle peut être administrée par voie orale, parentérale, nasale, vaginale, oculaire, sous-cutanée, intraveineuse, intramusculaire, intradermique, intra péritonéale, intracérébrale ou buccale.
13. Composition selon la revendication 7, 8 ou 9, caractérisée en ce qu'elle est sous forme d'un gel, d'une émulsion, de micelles, de nanoparticules, de microparticules, d'une poudre ou d'un film.
14. Composition selon la revendication 7, 8 ou 9, caractérisée en ce qu'elle est une suspension colloïdale de nanoparticules et/ou de microparticules et/ou de micelles de polyaminoacides, dans une phase aqueuse.
15. 15. Composition selon la revendication 7, 8 ou 9, caractérisée en ce qu'elle est sous forme de solution dans un solvant biocompatible et en ce qu'elle peut être injectée par voie sous-cutanée, intramusculaire ou dans une tumeur.
- 20 16. Composition selon la revendication 7, 8 ou 9, caractérisée en ce qu'elle est apte à former un dépôt sur le site d'injection.
17. Procédé de préparation:
- de médicaments, en particulier pour administration orale, nasale, vaginale, oculaire, sous-cutanée, intraveineuse, intramusculaire, intradermique, intrapéritonéale ou intracérébrale, les principes actifs de ces médicaments pouvant être, notamment, des protéines, des glycoprotéines, des protéines liées à une ou plusieurs chaînes polyalkylèneglycol {par exemple PolyÉthylèneGlycol (PEG), on parle alors de protéines "PEGylées"}, des peptides, des polysaccharides, des liposaccharides, des oligonucléotides, des polynucléotides et des petites molécules organiques hydrophobes, hydrophiles ou amphiphiles ;
 - et/ou des nutriments ;
 - et/ou de produits cosmétiques ou phytosanitaires ;
- 35 caractérisé en ce qu'il consiste essentiellement à mettre en œuvre au moins un homopolyaminoacide selon la revendication 1 et/ou la composition selon la revendication 7, 8 ou 9.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 640946
FR 0350641

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	WO 02/098951 A (HENNINK WILHELMUS EVERARDUS ; METSELAAR JOSBERT MAARTEN (NL); YAMANOUC) 12 décembre 2002 (2002-12-12) * revendications 1,11,12 *	1-17	C08G69/48 A61K9/107 A61K9/50 A61K9/16
A	WO 00/78791 A (UNIV GENT ; TONCHEVA VESKA (BE); SCHACHT ETIENNE HONORE (BE)) 28 décembre 2000 (2000-12-28) * revendications 1,4 *	1-17	
A,D	US 4 888 398 A (LAMY BERNARD ET AL) 19 décembre 1989 (1989-12-19) * revendications 1-7 *	1-17	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C08G A61K C08L
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
29 mars 2004		Glanddier, A	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0350641 FA 640946**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 29-03-2004
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 02098951	A	12-12-2002	CA 2448856 A1	12-12-2002
			CA 2448858 A1	12-12-2002
			EE 200300596 A	16-02-2004
			EE 200300598 A	16-02-2004
			WO 02098951 A2	12-12-2002
			WO 02098952 A1	12-12-2002
			EP 1392755 A1	03-03-2004
			EP 1392756 A2	03-03-2004

WO 0078791	A	28-12-2000	AU 5376500 A	09-01-2001
			WO 0078791 A2	28-12-2000
			CA 2377267 A1	28-12-2000
			EP 1189971 A2	27-03-2002

US 4888398	A	19-12-1989	AT 60340 T	15-02-1991
			CA 1336034 C	20-06-1995
			DE 3581471 D1	28-02-1991
			EP 0179023 A2	23-04-1986
			JP 1963038 C	25-08-1995
			JP 6089138 B	09-11-1994
			JP 61101533 A	20-05-1986
			US 4976962 A	11-12-1990
